

51

Int. Cl. 2:

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



C 07 H 21/00

DT 25 08 312 A 1

11

## Offenlegungsschrift 25 08 312

21

Aktenzeichen: P 25 08 312.9

22

Anmeldetag: 24. 2. 75

43

Offenlegungstag: 2. 9. 76

30

Unionspriorität:

32 33 31

—

---

54

Bezeichnung: Neues Verfahren zur Herstellung von Nucleosiden

---

71

Anmelder: Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

---

72

Erfinder: Vorbrüggen, Helmut, Dr., 1000 Berlin

---

Berlin, den 21. Februar 1975  
Dr. Pawłowski/eh/P.1674.00

2508312

Neues Verfahren zur Herstellung von Nucleosiden

Verfahren zur Herstellung von Nucleosiden sind an sich bekannt. So wurden beispielsweise von Y. Furukawa et al (Chem. Pharm Bull. 16 1067/1968/) Purine mit 1-O-Acyl- bzw. 1-O-Alkylderivates eines Zuckers in Gegenwart von Friedel-Crafts- Katalysatoren zu dem entsprechenden N-Glykosiden umgesetzt, und in dem deutschen Patent DBP 1 919 307 wird ein Verfahren zur Herstellung von Nucleosiden beschrieben, dadurch gekennzeichnet, dass man silylierte N-Heterocyclen mit geschützten 1-Halo-, 1-O-Alkyl- und insbesondere 1-Acylzuckern in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren umsetzt.

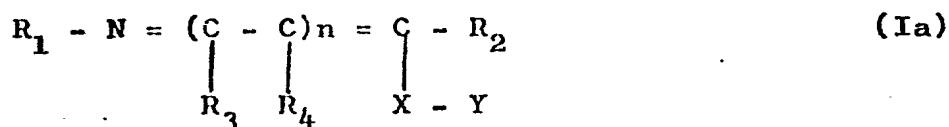
Insbesondere die technische Anwendung der bekannten Verfahren ist nachteilig, weil die Abtrennung der sich bei der Umsetzung bildenden Salze der Lewissäuren bzw. Friedel-Krafts-Katalysatoren bei der Aufarbeitung der Reaktionsgemische öfter Schwierigkeiten ergeben und zusätzliche chemische Operationen notwendig werden. Diese Nachteile wirken sich insbesondere auch durch eine verminderte Ausbeute am letztlich gewünschten Endprodukt aus.

Es wurde nun gefunden, dass man die Friedel-Crafts-Katalysatoren wie  $\text{SnCl}_4$  durch die bekannten Trialkylsilylester, vorzugsweise Trimethylsilylester von Mineralsäuren wie z.B. Perchlorsäure

oder Schwefelsäure oder starken organischen Säuren wie beispielsweise Trifluormethansulfosäure usw. als Katalysatoren ersetzen kann. Bevorzugt geeignet sind insbesondere alle leicht zugänglichen Mono- oder Poly-trimethylsilylester wie  $(\text{CH}_3)_3\text{Si-OCIO}_3$  und  $(\text{CH}_3)_3\text{Si-OCOCF}_3$ . Durch den Ersatz von z.B.  $\text{SnCl}_4$  durch die Trimethylsilylester der Mineralsäuren wird die störende Bildung von Emulsionen und Kolloiden bei der Aufarbeitung vermieden und die Ausbeuten erhöht.

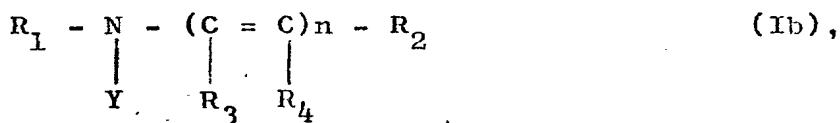
Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von vorzugsweise heterocyclischen Nucleosiden durch Umsetzung der entsprechenden silylierten vorzugsweise heterocyclischen organischen Basen mit einem 1-O-Acyl-, 1-O-Alkyl- oder 1-Halogen-Derivat eines geschützten Zuckers in Gegenwart eines Katalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator Trialkylsilylester, insbesondere Trimethylsilylester von Mineralsäuren oder starken organischen Säuren verwendet.

Im Sinne des erfindungsgemäßen Verfahrens sind alle silylierten organischen Basen, wie sie dem Fachmann allgemein bekannt sind, anwendbar. Beispielsweise geeignet sind organische Basen der Formeln

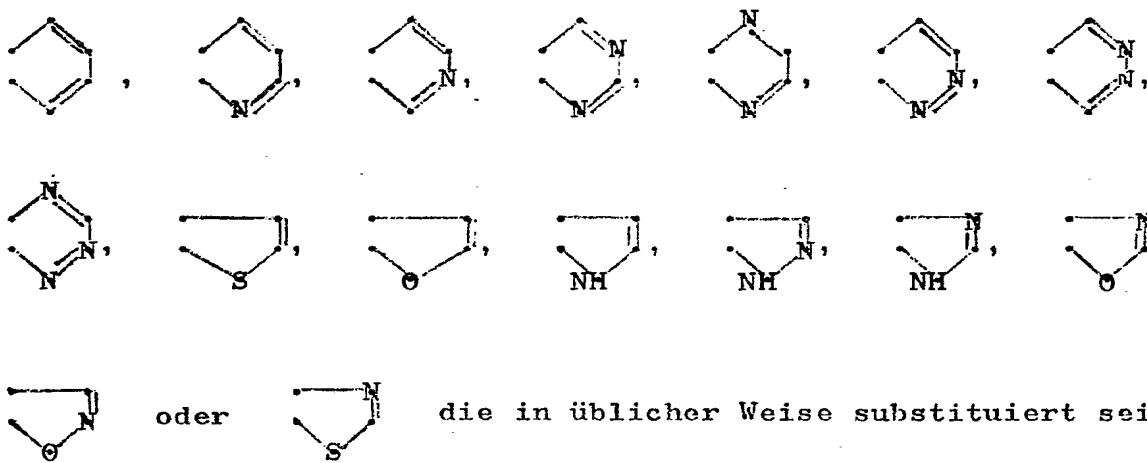


oder

## • 3.



worin X die Atome O oder S und n die Zahl 0 oder 1 und  $R_1$  und  $R_2$  jeder für sich einen beliebigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls substituierten organischen Rest oder gemeinsam einen zweiwertigen organischen Rest, der ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann, und  $R_3$  und  $R_4$  jeder für sich Wasserstoff, einen Alkyl-, Alkoxy carbonyl-, Alkylaminocarbonylrest oder gemeinsam die Reste



können und Y einen Trialkylsilylrest, insbesondere Trimethylsilylrest, bedeuten.

Bedeutet  $R_1$  und  $R_2$  einen beliebigen organischen Rest, handelt es sich insbesondere um niedere Alkylgruppen, vorzugsweise mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise genannt seien der Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylrest sowie Aryl- oder Aralkylgruppen.

## • 4.

Die zweiwertigen Reste  $R_1$ ,  $R_2$  sowie  $R_3$  und  $R_4$  können beispielsweise folgende Substituenten enthalten:

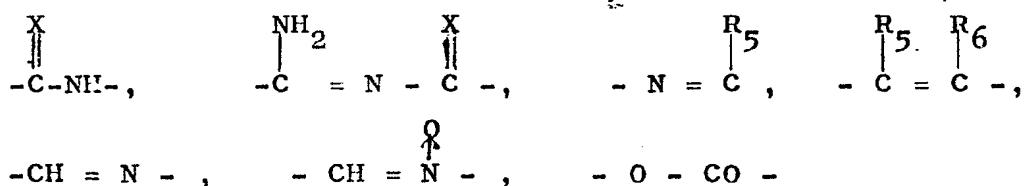
niedere Alkyl-, Trifluormethyl-, Acyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Acyloxy-, Carboxyl-, Carboxamid-, Alkoxycarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-, Nitrogruppen, Nitriloxogruppen oder Halogenatome.

Bevorzugte Ausgangsprodukte sind silylierte organische Basen, in denen  $R_1$  und  $R_2$  ringverknüpft sind und insbesondere in der Weise, dass die heterocyclische Base fünf oder sechs Atome, davon eins bis drei Stickstoffatome, im Ring enthalten.

Die silylierten organischen Basen gemäss der Formeln Ia und Ib leiten sich somit bevorzugt von folgenden heterocyclischen Basen ab:

Uracil, Cytosin, 6-Azauracil, 2-Thio-6-azauracil, Thymin, N-Acyl-Adenin, Guanin, Lumazin, Imidazol, Pyrazin, Thiazol, Triazol, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere der oben genannten Reste  $R_1$ ,  $R_2$  sowie  $R_3$  und  $R_4$  substituiert sein können.

Für den Fall, in dem  $R_1$  und  $R_2$  miteinander ringverknüpft sind, bedeutet der zweiwertige Rest  $R_1 R_2$  insbesondere



• 5 •

(wenn  $n = 1$ ) oder  $- \text{NH} - \text{CO} - \text{CH} = \text{N} -$ ,  $- \text{N} = \text{C} - \text{NH}_2 - \text{C} - \text{N} = \text{C} -$

oder  $- \text{N} = \text{C} - \text{N} = \text{CH} -$  (wenn  $n = 0$ ), wobei X die oben angegebene Bedeutung hat und  $\text{R}_5$  und  $\text{R}_6$  Wasserstoff, einen Alkyl-Alkoxy carbonyl- oder Alkylaminocarbonylrest bedeuten.

Die verfahrensgemäss eingesetzten Zuckerderivate leiten sich vorzugsweise ab von Ribose, Desoxyribose, Arabinose und Glucose.

Zweckmässigerweise werden alle freien Hydroxygruppen der Zucker geschützt. Als Zuckerschutzgruppen eignen sich die in der Zuckerchemie geläufigen Schutzgruppen, wie zum Beispiel die Acyl-, Benzoyl-, p-Chlorbenzoyl-, p-Nitrobenzoyl-, p-Toluyl-, und Benzylgruppen.

In den verfahrensgemäss erhaltenen Nucleosiden ist der freie oder geschützte Zuckerrest mit dem Stickstoffatom vorzugsweise  $\beta$ -glycosidisch verknüpft.

Sollen verfahrensgemäss Nucleoside hergestellt werden, die O-Acylgeschützte Zuckerreste enthalten, so kommen ausser den bereits genannten Schutzgruppen noch unter anderem die Reste folgender Säuren in Betracht: Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Capronäure, Önanthsäure, Undecylsäure, Ölsäure, Pivalinsäure, Cyclopentylpropionsäure, Phenylessigsäure, Adamantancarbonsäure.

609836/0798

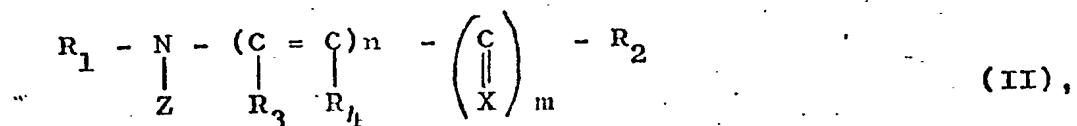
/6...

Vorstand: Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann - Dr. Heinz Fannse  
 Karl Otto Mittelstenscheid - Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel  
 Stellv.: Dr. Herbert Asmis  
 Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
 Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
 Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11  
 Postscheck-Konto: Berlin-Wes 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 109 700 50, Bankleitzahl 100 400 00  
 Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 506 3, Bankleitzahl 100 700 00  
 Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
 Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

## . 6.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist allgemein anwendbar zur Herstellung von Nucleosiden. Bevorzugte Verfahrensprodukte sind Nucleoside der allgemeinen Formel II



worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und Z einen freien oder geschützten Zuckerrest und m die Zahl 0 oder 1 bedeuten. Die verfahrensgemäss herstellbaren Nucleoside und insbesondere die Verfahrensprodukte der Formel II, sind biologisch aktiv. Infolge der spezifischen Löslichkeit können sie je nach Wahl des Substituenten entweder systemisch als wässrige oder alkoholische Lösung gegeben werden, oder lokal als Salbe oder Gelee angewendet werden.

Die Verbindungen haben - je nach Ausgangsverbindung - zum Beispiel enzymhemmende, antibakterielle, antivirale, cytostatische, anti-psoriatische, entzündungshemmende Wirkung.

Die Umsetzung der silylierten organischen Basen, z.B. der Basen der Formel Ia oder Ib, mit einem 1 - O - Acyl-, 1 - O - Alkyl- oder 1 - Halogen-Derivat eines geschützten Zuckers in Gegenwart des erfindungsgemäßen Katalysators erfolgt in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl oder CHCl<sub>3</sub>, Benzol, Toluol, Acetonitril, Äthylchlorid, Dioxan, Tetra-

hydrofuran, Dimethylformamid, Schwefelkohlenstoff, Chlorbenzol, Sulfolan und geschmolzenes Dimethylsulfon.

Die Umsetzung kann bei Raumtemperatur oder höheren bzw. tieferen Temperaturen, vorzugsweise bei 0 - 100°C, durchgeführt werden. Die Reaktionsteilnehmer werden im allgemeinen in annähernd äquimolarer Menge in die Reaktion eingesetzt, der silylierte Heterocyclus wird jedoch häufig in geringem Überschuss angewendet, um einen möglichst quantitativen Umsatz der Zuckerkomponente zu erreichen, während oft 0,1 Äquivalente des Katalysators genügen.

Die Katalysatoren, die für das neue Verfahren verwendet werden, besitzen gegenüber den früher benutzten Lewissäuren bzw. Friedel-Crafts-Katalysatoren den grossen Vorteil, dass sie sich durch einfaches Schütteln mit Bicarbonatlösung ohne Bildung von Emulsionen oder Kolloiden sofort und quantitativ entfernen lassen, weil sie sofort zu Salz und Hexamethyldisiloxan (Sdp. 98°C) hydrolysierten, das beim Abziehen der Lösungsmittel entfernt wird.

Die Katalysatoren lassen sich nach Literaturangaben z.B. aus  $\text{AgClO}_4$  und  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl} \rightarrow (\text{CH}_3)_3\text{Si-OClO}_3 + \text{AgCl}$   $\tilde{\text{U. Wannagat und W. Liehr, Angew. Chemie 69, 783 (1957)}}$  oder wie im Falle des Trimethylsilyesters der Trifluormethansulfansäure leicht aus  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  und  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$   $\tilde{\text{H.C. Marsmann und H.G. Korn, Z. Naturforschung B 27, 4448 (1972)}}$  in Anwendung eines neutralen Lösungs-

. 8.

mittels wie Benzol oder ohne Lösungsmittel darstellen. Filtration der eventuell entstehenden Salze unter Feuchtigkeitsauschluss führt zu stabilen Lösungen der als Katalysatoren verwandten Silylester.

Aus acylierten 1-O-Alkyl- und 1-O-Acylzuckern entsteht bei der Reaktion Zucker-Kation als mineralsäures Salz und Silyliertes O-Alkyl- bzw. O-Acylderivat. Das Zuckersalz reagiert nun mit silyliertem Pyrimidin unter Nucleosidbildung und erneuter Bildung von Silylester der Mineralsäure, so dass katalytische Mengen des Silyesters der Mineralsäure genügen.

Die Ausbeuten der neuen Reaktionen liegen höher als bei den bislang bekannten Verfahren; darüberhinaus entstehen überwiegend  $\beta$ -Derivate der Zucker, während sich die unerwünschten  $\alpha$ -Anomeren nur in untergeordneter Menge oder gar nicht bilden.

Zur Herstellung der Verbindungen mit freien Hydroxygruppen lassen sich die Schutzgruppen in üblicher Weise, z.B. durch alkoholische Lösungen von Ammoniak oder Alkoholaten, wässriges oder alkoholisches Alkali sowie im Falle der Benzyläther durch Reduktion oder Hydrierung entfernen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung des erfindungsgemässen Verfahrens.

/9...

609836/0798

- 9 -  
2508312

Beispiel 1:

• 9 .

5,15 mmol 2,4-bis-Trimethylsilyloxyxypyrimidin und 5 mmol 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose wurden in 20 ml 1,2-Dichloräthan mit 2,5 mmol  $(\text{CH}_3)_3\text{Si-O-ClO}_3$  in 20 ml Benzol versetzt und 1 Woche bei  $24^\circ$  stehen gelassen. Nach Zusatz von 50 ml  $\text{CHCl}_3$  wurde mit 50 ml eiskalter ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung geschüttelt, getrennt und die wässrige Phase mit wenig  $\text{CHCl}_3$  nachgeschüttelt. Nach Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und Abdampfen wurden so 2,8 g Rohprodukt erhalten, das bei der Umkristallisation aus 40 ml  $\text{C}_6\text{H}_6$  2,1 g (75,5%) reines Uridin-2',3',5'-tri-O-benzoat, Schmp.  $138-140^\circ$ , ergab.

Beispiel 2:

Wie Beispiel 1, aber es wurden nur 0,5 mmol  $(\text{CH}_3)_3\text{SiOCLO}_3$  (in 5 ml  $\text{C}_6\text{H}_6$ ) zugesetzt und 4 h bei  $100^\circ$  Badtemperatur unter Argon gekocht. Nach Aufarbeitung und Kristallisation wurden 2,238 g (80,4%) Uridin-2',3',5'-tri-O-benzoat erhalten.

- 10 -  
2508312Beispiel 3:

• 10 •

10 mmol 3-Trimethylsilylthio-5-trimethylsilyloxy-1,2,4-triazin und 10 mmol  $\beta$ -Glucose-pentaacetat in 25 ml 1,2-Dichloräthan wurden mit 1 mmol Trimethylsilylperchlorat in 7 ml  $C_6H_6$  versetzt und 3 h bei 100° Badtemperatur gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wie in Beispiel 1 wurden 3,5 g Rohprodukt erhalten, aus dem aus Äthanol 3 g (65%) 2-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-3-thio-2,3,4,5-Tetrahydro-1,2,4-triazin-5-on, Schmp. 226°, erhalten wurden.

Beispiel 4:

5 mmol 2-Trimethylsilyloxy-pyridin + 5 mmol 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranose wurden in 25 ml 1,2-Dichloräthan mit 0,5 mmol Trimethylsilyltriflat in 1ml  $C_6H_6$  versetzt und 1,5 h bei 100° Badtemperatur gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Nach Kristallisation des obigen Rückstandes (2,8 g) aus 75 ml  $CCl_4$  wurden 2,28 g (85%) 1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-1,2-dihydro-pyridin-2-on, Schmp. 140° erhalten.

2508312

Beispiel 5:

10 mmol 2-O-Trimethylsilyloxy-4-trimethylsilylamino-pyrimidin und 10 mmol 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranose wurden in 35 ml 1,2-Dichloräthan mit 12 mmol  $(\text{CH}_3)_3\text{SiO-SO}_2\text{CF}_3$  in 24 ml  $\text{C}_6\text{H}_6$  versetzt und 1 h bei 100° erhitzt. Aufarbeitung wie in Beispiel 1 beschrieben ergab 3,869 (85%) amorphes Cytidin-2',3',5'-tri-O-benzoat.

Beispiel 6:

10 mmol 6-Benzoyl-trimethylsilylamino-9-trimethylsilyl-purin und 10 mmol 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranose wurden in 35 ml 1,2-Dichloräthan mit 1 mmol  $(\text{CH}_3)_3\text{Si-O-ClO}_3$  in 7 ml  $\text{C}_6\text{H}_6$  versetzt. Nach 12 h bei 100° Badtemperatur und Aufarbeitung wie in Beispiel 1 beschrieben wurde amorphes Adenosin-tetrabenzoat erhalten, das mit 250 ml methanolischem Ammoniak 16 h bei 22° verseift wurde. Nach Abdampfen und Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  erhielt man aus Methanol- $\text{H}_2\text{O}$  2,3 g (86,4%) reines Adenosin, Fp.: 230-232°.

Beispiel 7:

40 mmol 2,4-Bis-(trimethylsilyloxy)-lumazin und 40 mmol 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranose wurden in 75 ml 1,2-Dichloräthan mit 4 mmol  $(\text{CH}_3)_3\text{Si-O-ClO}_3$  in 20 ml  $\text{C}_6\text{H}_6$  versetzt und 4 h bei 100° Badtemperatur gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 20,2 g (84%) 1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-lumazin erhalten.

Beispiel 8:

10.

55 mmol 1-Trimethylsilyl-3-carboxymethyl-1,2,4-triazol  
 und 55 mmol 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranose  
 wurden in 100 ml 1,2-Dichloräthan mit 5 mmol  $(\text{CH}_3)_3\text{Si-O-SO}_2\text{CF}_3$   
 in 20 ml  $\text{C}_6\text{H}_6$  versetzt und 4 h bei 100° Badtemperatur gekocht.  
 Nach üblicher Aufarbeitung wurden 24 g (85,5%) 1-(2,3,5-Tri-  
 O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-3-carboxymethyl-1,2,4-triazol  
 erhalten.

609836/0798

/13...

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hannse  
 Karl Otto Mittelstanscheid · Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel  
 Stellv.: Dr. Herbert Asmis  
 Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
 Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
 Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11  
 Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto Nr. 103 7005 00, Bankleitzahl 100 400 00  
 Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00  
 Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,  
 Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 202 00

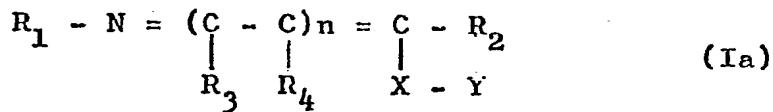
- 5 -

2508312

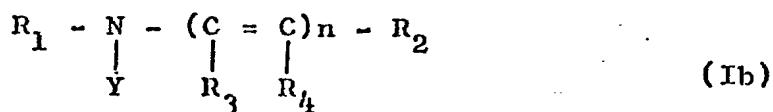
• 13 .

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von Nucleosiden durch Umsetzung der entsprechenden silylierten organischen Basen mit einem 1 - O - Acyl - , 1 - O - Alkyl - , oder 1-Halogen-Derivat eines geschützten Zuckers in Gegenwart eines Katalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator Trialkylsilylester, vorzugsweise Trimethylsilylester, von Mineralsäuren oder starker organischer Säuren verwendet.
2. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator Trimethylsilylperchlorat oder  $(\text{CH}_3)_3\text{Si-O-SO}_2\cdot\text{CF}_3$  verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsprodukt verwendet eine silylierte organische Base der allgemeinen Formel



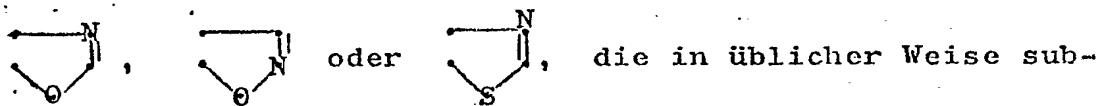
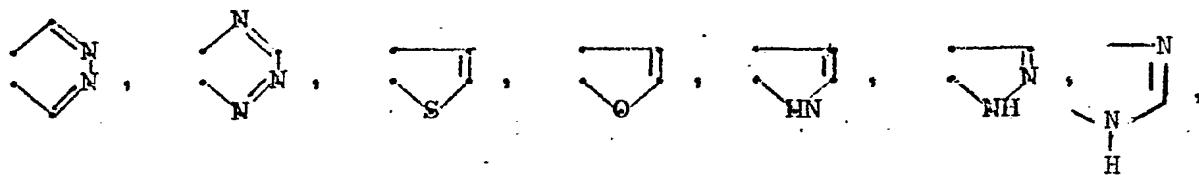
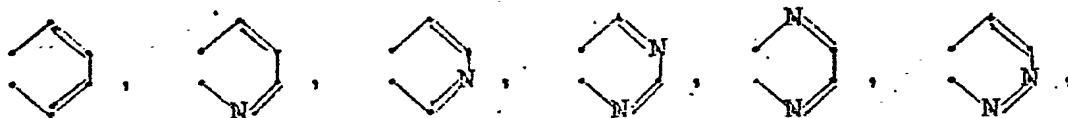
oder



worin n die Zahl 0 oder 1 und X die Atome O oder S und  
R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> jeder für sich einen beliebigen gesättigten oder  
609836/0798

## 14.

ungesättigten, gegebenenfalls substituierten organischen Rest oder gemeinsam einen zweiwertigen organischen Rest, der ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann, und  $R_3$  und  $R_4$  jeder für sich Wasserstoff, einen Alkyl-, Alkoxy-, carbonyl-, Alkylaminocarbonylrest oder gemeinsam die zweiwertigen Rest

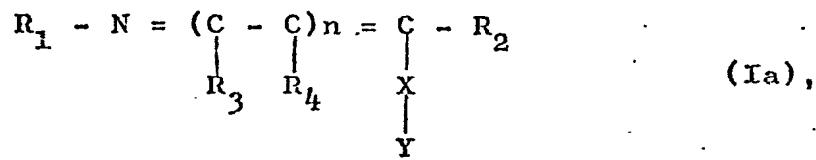


stituiert sein können, und Y einen Trialkylsilylrest, vorzugsweise einen Trimethylsilylrest, bedeuten.

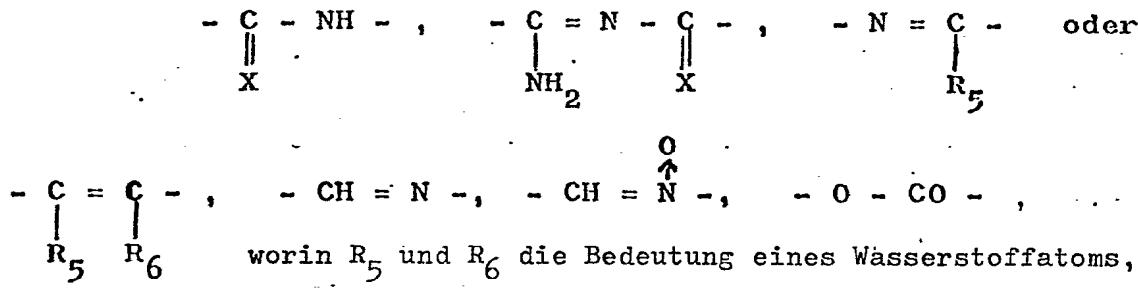
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsprodukt eine silylierte heterocyclische organische Base der Formel Ia oder Ib verwendet.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsprodukt verwendet eine organische Base der allgemeinen Formel

2508312

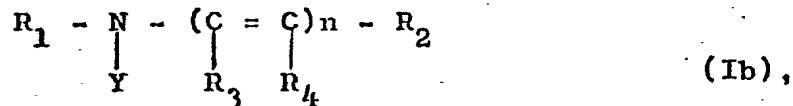
• 45 •



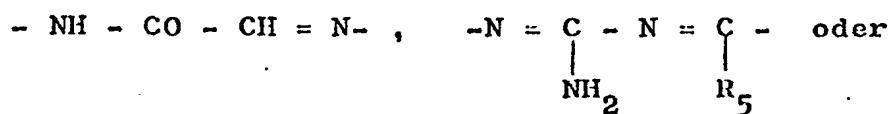
worin  $n$  gleich 1 ist und  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X$  und  $Y$  gleiche wie oben,  
und  $R_1$ ,  $R_2$  gemeinsam



6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsprodukt verwendet eine organische Base der allgemeinen Formel



worin  $n$  gleich 0 ist und  $R_3$ ,  $R_4$  und  $Y$  das gleiche wie oben  
und  $R_1 R_2$  gemeinsam



$\diagup$   
 $\begin{array}{c} - N = C - N = CH - , \text{ worin } R_5 \text{ die oben angegebene Bedeutung hat,} \\ | \quad | \quad | \\ R_5 \end{array}$   
 bedeuten. 609836/0798